

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

## 幾丁聚醣共聚合體水膠的製備與應用

計畫類別：v 個別型計畫          整合型計畫

計畫編號：NSC- 90-2313-B-032-001-

執行期間： 90 年 08 月 01 日至 91 年 07 月 31 日

計畫主持人：董崇民 副教授

共同主持人：

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：淡江大學化學工程系

中 華 民 國 91 年 10 月 21 日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 幾丁聚醣共聚合體水膠的製備與應用

### The Synthesis and Applications of Chitosan Copolymer Gel

計畫編號：NSC- 90-2313-B-032-001-

執行期限：90 年 08 月 01 日至 91 年 07 月 31 日

主持人：董崇民 副教授 淡江大學化工系

計畫參與人員：邱文英教授 沈宏明

#### 一、中文摘要

幾丁聚醣擁有許多優良性質，包括生物分解性、生物相容性、無毒和優良的成膜性，加上本身具有抑菌性，可防止傷口細菌感染，一般多用在藥用紗布，人工皮膚、手術縫合線、人工腎臟的透析膜等。另外，可以利用幾丁聚醣上大量的官能基，以化學方法或其他物理方法進行交聯，而得一高度親水性且不溶於水的水膠。傳統上，常以甲醛或戊二醛來交聯幾丁聚醣以製備水膠，但是醛類物質的細胞毒性太強，使得幾丁聚醣應用在人體上，容易導致過強且持續性的免疫反應。本研究主要是利用共聚合方法，合成出幾丁聚醣-聚乙二醇(聚氧化乙烯)和幾丁聚醣-聚乙烯醇共聚合體水膠。

**關鍵詞：**幾丁聚醣、水膠、共聚合體、聚乙二醇、聚乙烯醇

#### Abstract

Chitosan has several superior properties, such as biodegradability, biocompatibility, non-toxicity and excellent film-forming property. Therefore, it can be used in wound-dressing material, artificial skin, sutures and dialysis films. In addition, chitosan possesses both amino and hydroxyl groups that can be used to chemically alter its structures and properties. Conventionally, chitosan hydrogel is made by crosslinking with formaldehyde or glutaraldehyde. Yet, the aldehydes are toxic to living cells and would cause a strong and persistent immunological reaction. The objectives of

this research are trying to prepare chitosan hydrogel by the copolymerization with polyethylene glycol and poly(vinyl alcohol).

**Keywords:** Chitosan, Hydrogel, Copolymer, Polyethylene glycol, poly(vinyl alcohol)

#### 二、緣由與目的

幾丁質與生物體細胞有良好的相容性，幾乎無毒性，又具有生物可分解性，在市場應用上有非常大的潛力。早期主要應用於廢水處理<sup>1-2</sup>、食品加工<sup>3</sup>及螯合金屬離子<sup>2</sup>等；而目前的發展，主要往高附加價值的產品發展，如醫藥<sup>4-5</sup>、化妝品、藥物釋放控制<sup>6-7</sup>等。另外，可以利用幾丁聚醣上大量的官能基，以化學方法或其他物理方法進行交聯，而得一高度親水性且不溶於水的水膠(Hydrogel)。水膠的最大特性在於會吸水而膨潤，因缺水而收縮；在膨潤與收縮的過程中，水膠仍可維持其原來的型態與構形。大多數水膠材料均對周遭的環境十分敏感，譬如溫度、pH 值、電場、離子強度、溶劑、壓力、光等的改變，都會影響到水膠的物性與化性，因此可以應用在藥物控制釋放系統，譬如胰島素的控制釋放。水膠在生醫上應用也很多，除了應用在消毒殺菌外，其強吸水性亦可在手術中清除血液或雜質。水膠另一個重要的研發與應用，即是利用其敏感性，來代替人體的肌肉，此材料可將電化刺激，轉為機械上的運動。研究者也常利用水膠的敏感、無毒特性，來作為生化感測計。傳統上，由於幾丁聚醣不具抗酸性且膨潤度過大，因此常以甲醛或戊二醛來交聯幾丁聚

醣以製備水膠，但是醣類物質的細胞毒性太強，使得幾丁聚醣應用在人體上，容易導致過強且持續性的免疫反應。本研究主要是利用共聚合方法，將幾丁聚醣和聚乙二醇(PEG)或聚乙 烯醇(PVOH)共聚合起來，以製備新的幾丁聚醣水膠。同時研究不同反應條件下，對共聚合體水膠結構和性質的影響。

### 三、實驗方法

#### 1. 幾丁聚醣與聚乙二醇共聚反應

幾丁聚醣(CS, TCI)的去乙酰度為 86%，黏度平均分子量為 615,900。將幾丁聚醣溶液 200ml(1%醋酸)加入 200ml 聚乙二醇溶液，混和均勻，通入氮氣，且升溫至 50 並加入硝酸銨銻 0.8g 為起始劑，反應溫度為 65，反應時間均為 2 h。反應的產物放置室溫冷卻後，以 0.5N NaOH 溶液鹼洗，再以醋酸溶解，倒入透析膜進行透析，每 18 小時更換一次去離子水，反覆五天。將透析後的產物倒至鐵氟龍模具上，以 50 烘乾。實驗中改變聚乙二醇的分子量：分別為 200、750、1450 到 6000，研究不同分子量聚乙二醇對反應和結構的影響。

#### 2. 硝酸銨銻對聚乙二醇的作用

將不同分子量的聚乙二醇(750、1450、6000)分別溶解於 300ml 的水中，通入氮氣 10min 並升溫至 65，加入硝酸銨銻 0.6g，反應兩小時後，放置室溫冷卻後，倒入透析膜袋進行透析。再以 DSC、GPC 量測其玻璃轉移溫度與其分子量的變化。

#### 3. 幾丁聚醣與聚乙 烯醇共聚反應

##### 3-1 同時進料

將幾丁聚醣溶液與聚乙 烯醇溶液以重量比 7:3 混合，置於四頸反應器內，通入氮氣，轉速 300rpm。攪拌 15 分鐘後，加入 0.8g 硝酸銨銻起始劑，在 50 下反應 4 小時，反應的產物放置室溫冷卻後，以 0.5N NaOH 溶液鹼洗再以醋酸溶解，再將反應產物用去離子水透析，每 18 小時更換一次去離子水，反覆五天。將透析後的產物倒

至模具上，以 50 烘乾。實驗中改變幾丁聚醣與聚乙 烯醇的比例(分別是 9:1、8:2 及 7:3)，改變起始劑的濃度(分別是 1.6g、0.8g、0.4g)，改變反應溫度(分別為 50 與 68)；觀察在不同反應條件下，對共聚合體水膠結構和性質的影響。

##### 3-2 和起始劑預先反應

先將幾丁聚醣溶液與聚乙 烯醇溶液各別與硝酸銨銻起始劑預先反應 30 分鐘，反應溫度為 50，之後再立即混合，總反應時間為 4 小時。實驗中改變幾丁聚醣與聚乙 烯醇溶液重量比，分別為 9:1、7:3 與 5:5 等三種比例。

#### 4. 結構和性質分析

以示差掃描卡計(DSC)觀察接枝共聚合體的熱轉移性質。利用傅立葉紅外線光譜儀(FTIR)及核磁共振光譜儀(NMR)分析產物結構。以穿透式和掃描式電子顯微鏡(TEM、SEM)觀察樣品形態。另外測量共聚物水膠的吸水性。

### 四、結果與討論

#### 1. 幾丁聚醣與聚乙二醇共聚反應

幾丁聚醣的結構與其衍生物可以從 FTIR 光譜圖(Fig. 1)確定。幾丁聚醣的 FTIR 光譜在 1650 與 1590  $\text{cm}^{-1}$  的吸收峰可以看出 amide I 和 amide 的結構，而在 3420  $\text{cm}^{-1}$  也可看出有 -OH 的吸收峰，表現出醣類的結構。而聚乙二醇則是在 2891 $\text{cm}^{-1}$  吸收峰有一明顯-CH<sub>2</sub> (亞甲基) 的吸收峰，此峰與幾丁聚醣吸收峰強度明顯不同。幾丁聚醣-聚乙二醇共聚物的紅外線光譜圖上則是很明顯看出 1650  $\text{cm}^{-1}$  及 1590  $\text{cm}^{-1}$  的吸收峰有一強度的互換，在 1590  $\text{cm}^{-1}$  的吸收減弱，而在 1650  $\text{cm}^{-1}$  吸收增強。而隨著反應之聚乙二醇的分子量增加，在 2891 $\text{cm}^{-1}$  的 CH<sub>2</sub> 吸收峰強度有明顯增強，因此推估幾丁聚醣與聚乙二醇是有接枝。經由 DSC 分析得知純聚乙二醇(分子量 750)

的熔點約 25 °C，Chitosan/PEG750 共聚物的熔點則提升到約 33 °C；純 PEG 6000 的熔點為 61.1 °C，而 Chitosan/PEG6000 共聚物的熔點稍微提升為 61.4 °C。

## 2. 硝酸鉍鈣對 PEG 的作用

經由 DSC 分析得知純 PEG6000 的熔點為 61.1 °C、吸收熱為 301.9 J/g，而經由硝酸鉍鈣處理後，熔點降為 46.2 °C，吸收熱降為 91.4 J/g， $T_g$  為 -67.7 °C。GPC 圖(Fig-2)上則顯示純 PEG6000、PEG1450 及 PEG750 經硝酸鉍鈣於 65 °C 處理後，平均分子量分別降至 4335、843 及 385。綜合 DSC 及 GPC 的實驗數據，可推斷硝酸鉍鈣在反應溫度 65 °C 時，會將聚乙二醇分子裂解。

## 3. 幾丁聚醣與聚乙烯醇共聚反應

### 3-1 同時進料

聚乙烯醇單獨與硝酸鉍鈣之反應物仍為水溶性物質，因此在反覆的鹼洗過程中，可以將其清洗去除。從 FTIR 圖上(Fig-3)，我們看到幾丁聚醣在 1650  $\text{cm}^{-1}$  及 1590  $\text{cm}^{-1}$  的吸收峰以 1590  $\text{cm}^{-1}$  的吸收強度較高；而聚乙烯醇與幾丁聚醣不同的地方是在 1378  $\text{cm}^{-1}$  有一尖銳的吸收峰。而共聚物的光譜上皆具有兩者之特性吸收峰。從 Fig-3 圖上可很明顯看出共聚物在 1650  $\text{cm}^{-1}$  及 1590  $\text{cm}^{-1}$  附近的吸收峰，有一強度的互換，1590  $\text{cm}^{-1}$  處吸收減弱，而在 1650  $\text{cm}^{-1}$  處吸收增強。另外 1378  $\text{cm}^{-1}$  及 2891  $\text{cm}^{-1}$  的 C-H<sub>2</sub> 吸收峰強度都隨聚乙烯醇比例增加而有明顯增強，因此可以推估幾丁聚醣與聚乙烯醇是有接枝。NMR 圖譜上可看到  $\delta=0.92\sim0.95\text{ppm}$  為幾丁聚醣上未完全去乙醯化之末端 -CH<sub>3</sub> (甲基)； $\delta=1.7\sim1.9\text{ppm}$  為幾丁聚醣上的 -CH<sub>2</sub> (次甲基) 之 H 的吸收峰。 $\delta=3.20\sim4.8\text{ppm}$  為幾丁聚醣環上 H 的吸收峰，此區範圍廣闊，不易分辨個別差異。從共聚物上看出在  $\delta=1.4\sim1.5\text{ppm}$  附近有次甲基的吸收峰，這是有別於幾丁聚醣的  $\delta=1.7\sim1.9\text{ppm}$  的次甲基，且相對的面積比也有所改變。另外，我們也看到  $\delta=0.9\text{ppm}$  的甲基吸收面積也較純幾丁聚醣減小，因此我們可以判斷聚乙烯醇與幾丁聚醣是有接枝。

從 FTIR 圖譜上，看到加入不同起始劑量反應出來之幾丁聚醣/聚乙烯醇共聚物皆保有兩者之特性吸收峰且強度相近，看不出有其他較明顯的變化，因此我們可推論起始劑濃度的改變對於幾丁聚醣/聚乙烯醇共聚物的化學結構並無明顯影響。但是由穿透式電子顯微鏡上(Fig-4)看出，當硝酸鉍鈣起始劑量加倍時，孔徑都有明顯的下降。此外，當利用硝酸鉍鈣反應時，可以讓幾丁聚醣與聚乙烯醇在彼此的配置上產生變化；而純粹以幾丁聚醣與聚乙烯醇直接混合，並無法觀察到此一現象。

利用 NMR 圖譜上  $\delta=1.4\sim1.5\text{ppm}$  附近的次甲基吸收峰強度比較，發現共聚合反應溫度在 68 °C，其吸收峰相對面積大於 50% 反應時的共聚物，因此我們可以判斷聚乙烯醇與幾丁聚醣在高溫時接枝率較高。

### 3-2 和硝酸鉍鈣起始劑預先反應

從 Fig-5 可以看出經過硝酸鉍鈣起始劑預先處理後，再進行共聚合反應，在  $\delta=1.4\sim1.5\text{ppm}$  次甲基的吸收峰比直接進行反應來的更強、更明顯；而且  $\delta=0.9\text{ppm}$  甲基(-CH<sub>3</sub>)的吸收也減少許多，因此我們可以判斷聚乙烯醇與幾丁聚醣若先個別與硝酸鉍鈣反應，相對的接枝率會更高。

## 4. 性質分析

幾丁聚醣/聚乙烯醇的共聚物經過 DSC 分析後，發現反應方式不論是直接摻混、分批進料或是改變起始劑濃度與反應溫度，共聚物的玻璃轉移溫度都在 52 °C 附近。而純聚乙烯醇的玻璃轉移溫度則在 59 °C 附近，推測共聚物的玻璃轉移溫度下降的因素可能為聚乙烯醇的分子有受降解或者是樣品殘留水分所造成的塑化現象。共聚合體水膠的吸水量都可達到十倍以上，尤其是幾丁聚醣/聚乙烯醇(7/3)以 0.2g 硝酸鉍鈣起始的共聚物吸水量更高達 40 倍。

## 四、計畫成果自評

本計畫成功的合成出幾丁聚醣/聚乙烯醇及幾丁聚醣/聚乙烯醇共聚物。同時在不同反應條件下，觀察對共聚合物結構和

性質的影響，包括不同分子量的聚乙二醇、不同幾丁聚醣/聚乙二醇反應物比值、不同劑量硝酸鉍銻、不同反應溫度。另外也利用 FTIR 及 NMR 分析共聚合體的結構，利用熱分析儀 DSC 測量熔點和玻璃轉移溫度，利用 GPC 測量分子量，利用電子顯微鏡觀察結構和形態等。另外也測出共聚物水膠之吸水量。大致上達成本計劃的研究目標。未來的研究將對共聚合體水膠在水溶液中的物化性質做進一步的探討。

## 五、參考文獻

1. D. Knorr, *Food Technol.*, **38**, 85 (1991).
2. R. A. A. Muzzarelli and F. Tanfani, in *Chitin and Chitosan*, S. Hirano, Eds., The Japanese Soc. of Chitin and Chitosan, Japan, p.183 (1982).
3. D. Knorr, *J. Food. Sci.*, **48**, 36 (1983).
4. S. Hirano, Y. Tanaka, M. Hasegawa, and T. Kawakami, *Carbohydrate Research*, **137**, 205 (1985).
5. M. Sugano, T. Fujikawa, Y. Hiratsuji, K. Nakashima, N. Fukuda and Y. Hasegawa, *Amer. J. Clinical Nutr.*, **3**, 787 (1980).
6. P. E. Lacy, *Sci. Amer.*, 50, 273 (1995).
7. K. S. Koyama, Y. K., K. O. T. and S. Y. J., *Controlled Rel.*, 19, 162 (1992).

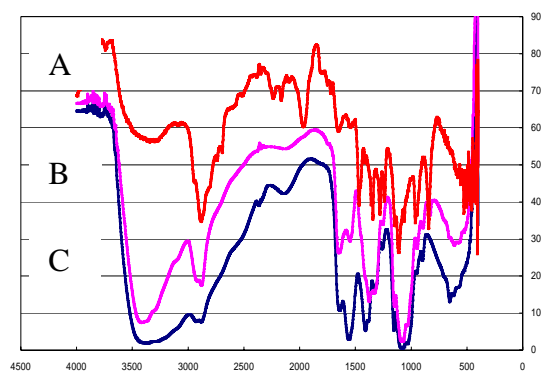


Fig-1.幾丁聚醣/聚乙二醇共聚物紅外線光譜，A:Chitosan/PEG6000; B:Chitosan /PEG 2000; C:Chitosan.

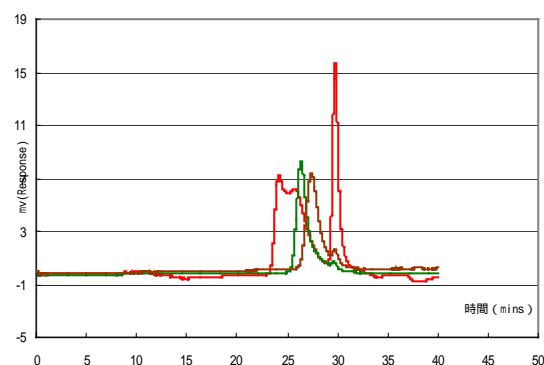


Fig-2.聚乙二醇之 GPC 圖，A: PEG6000 與硝酸鉍銻反應；B:PEG1450 與硝酸鉍銻反應；C:PEG750 與硝酸鉍銻反應。

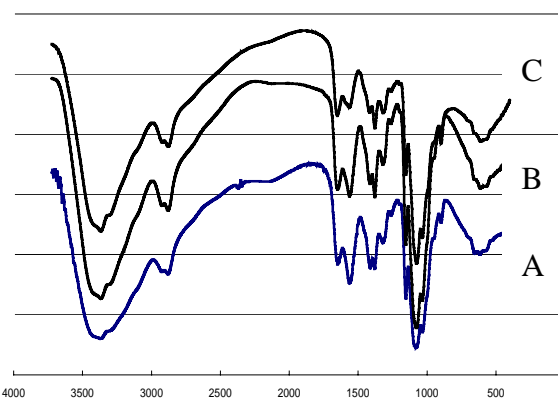


Fig-3.幾丁聚醣/聚乙二醇共聚物紅外線光譜圖，A: Chitosan；B: Chitosan/PVOH(8:2) C: Chitosan/PVOH(7:3)。

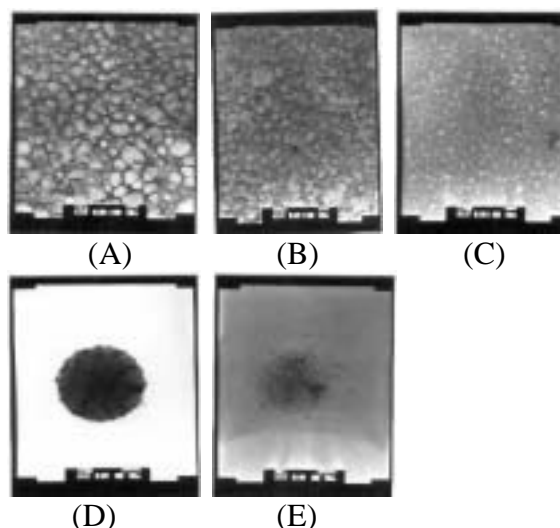


Fig-4 A: Chitosan/PVOH(7:3)以 0.4g 硝酸鉍銻起始；B:Chitosan/PVOH(7:3)以 0.8g 硝酸鉍銻起始；C: Chitosan/PVOH(7:3)以 1.6g 硝酸鉍銻起始；D: Chitosan/PVOH(8:2)以硝酸鉍銻起始；E: Chitosan/PVOH(8:2)摻合。

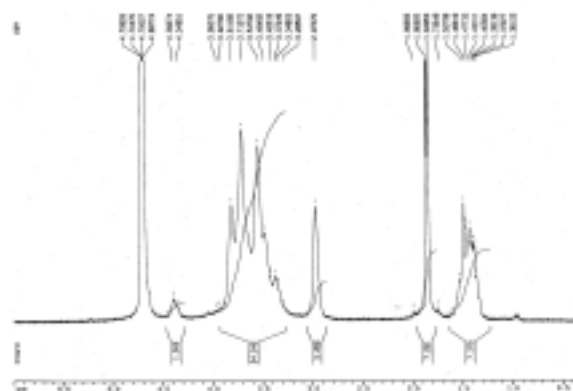


Fig-5 幾丁聚醣與聚乙二醇個別與硝酸鉍銻預先反應 30 分鐘，在進行共聚合反應。幾丁聚醣/聚乙二醇=7/3，反應溫度 50 。